

UBIDECARENONE ORAL PREPARATION OF CAPSULE FORM**Publication number:** JP7069874**Publication date:** 1995-03-14**Inventor:** ROBERUTO SEGITSUTSUI; JIYUSETSUPE FURIOSHI**Applicant:** INBERUNI DERURA BETSUFUA PHARM**Classification:****- international:** **A61K9/48; A61K9/66; A61K31/12; A61K9/48;**
A61K9/52; A61K31/12; (IPC1-7): A61K31/12; A61K9/48;
A61K31/12; A61K47/14; A61K47/44; A61K47/14;
A61K47/44**- european:** A61K9/48H4; A61K31/12**Application number:** JP19940058591 19940329**Priority number(s):** IT1993MI00605 19930330**Also published as:**

EP0617957 (A)

US5443842 (A)

FI941447 (A)

Report a data error he**Abstract of JP7069874**

PURPOSE: To obtain an oral pharmaceutical preparation of capsule form containing ubidecarenone use as an active ingredient and dispersed in a specific oily carrier mixture and capable of being changed into a semi-solid suspension at room temperature and into a flowable oily solution at body temperature.

CONSTITUTION: This preparation contains ubidecarenone used as an active ingredient and dispersed in the mixture of isopropyl myristate or isopropyl palmitate with a hydrogenated or non-hydrogenated polyethoxylated castor oil as an oily carrier. The oily carrier, preferably the isopropyl myristate, is preferably contained in an amount of two times the weight of the active ingredient.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-69874

(43) 公開日 平成7年(1995)3月14日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/12	A E D	9454-4 C		
	A B N	9454-4 C		
	A B S	9454-4 C		
	A B U	9454-4 C		
9/48	C			

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 5 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-58591	(71) 出願人	594053729 インヴェルニ・デルラ・ベッファ・ファル マセウティチ・ソシエタ・ア・レスポンサ ビリタ・リミタータ INVERNI DELLA BEFFA FARMACEUTICI S. r. l. 1. イタリア国、ミラノ、ヴィア・リバモンテ イ、99
(22) 出願日	平成6年(1994)3月29日	(72) 発明者	ロベルト・セギツイ イタリア国、ミラノ、ヴィア・リバモンテ イ、99
(31) 優先権主張番号	M I 9 3 A 0 0 0 6 0 5	(74) 代理人	弁理士 津国 肇 (外2名) 最終頁に続く
(32) 優先日	1993年3月30日		
(33) 優先権主張国	イタリア (I T)		

(54) 【発明の名称】 カプセル形態のユビデカレノン経口製剤

(57) 【要約】

【構成】 カプセル形態の経口用医薬配合物であって、油性担体としてのミリスチン酸イソプロピル又はパルミチン酸イソプロピルと、水素添加又は水素非添加のポリエトキシ化ヒマシ油との混合物中に分散した活性成分としてのユビデカレノンを含む配合物、及びその製造方法。

【効果】 本発明の組成物によって得られる製剤は、室温において半固体の懸濁液であるにもかかわらず、体温においては流動性のある油性溶液となり、ユビデカレノンが水性媒体中で溶解することを可能にし、ユビデカレノンの生物学的利用可能性を高めることができる。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 カプセル形態の経口用医薬配合物であって、油性担体としてのミリスチン酸イソプロピル又はバルミチン酸イソプロピルと、水素添加又は水素非添加のポリエトキシ化ヒマシ油との混合物中に分散した活性成分としてのユビデカレノンを含有する配合物。

【請求項2】 油性担体、好ましくはミリスチン酸イソプロピルが、活性成分の重量の1～5倍量、好ましくは2倍量存在する請求項1記載の配合物。

【請求項3】 ポリエトキシ化ヒマシ油、好ましくは水素添加のポリエトキシ化40ヒマシ油が、活性成分の重量の1～5倍量、好ましくは3倍量存在する、請求項1又は2記載の配合物。

【請求項4】 油性相(ユビデカレノン+油性担体): ポリエトキシ化ヒマシ油の比が、1:0.3～1:2.5、好ましくは1:1である、請求項1ないし3のいずれか1項記載の配合物。

【請求項5】 活性成分が、水性媒体中に溶解することができ、その結果生物学的利用可能性が増加する、請求項1ないし4のいずれか1項記載の配合物。

【請求項6】 ユビデカレノンを、5～100mg、好ましくは20～60mg含有する、請求項1ないし5のいずれか1項記載の配合物。

【請求項7】 請求項1ないし6のいずれか1項記載の配合物の製造方法であって、ミリスチン酸イソプロピル又はバルミチン酸イソプロピルと、水素添加又は水素非添加のポリエトキシ化ヒマシ油との混合物に、ユビデカレノンを溶解することを特徴とする方法。

【請求項8】 配合物をゼラチンカプセルに充填する請求項7記載の方法。

【請求項9】 従来の経口投与用固形配合物によって得られるよりも高い血中活性成分濃度を与え、かつそれをより持続させることを可能にする、ユビデカレノン経口投与用カプセルの製造のための、ミリスチン酸イソプロピル及び水素添加ポリエトキシ化40ヒマシ油の用途。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、ユビデカレノンを活性成分として含有する、経口的使用のためのカプセル形態の製薬学的製剤に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】ユビデカレノン、すなわちコエンザイムQ10は、細胞中にミトコンドリア呼吸鎖の成分として存在する生理学的成分である(De Pierre V.C.et al.,Ann.Rev. Biochem.,46,201,1977;Nakamura T.et al.,Chem.Pharm.Bull.27,1101,1979)。ユビデカレノンは、代謝経路、特に好氣的経路を通じて直接的に酸化的リン酸化反応に働き、エネルギーを産生(ATPの生成)する。

【0003】ユビデカレノン要求は、強度の肉体的疲労

2

に陥った正常人、又は心臓血管系障害患者、慢性的衰弱病患者若しくは長期薬物投与患者において増加すると思われる。とりわけ、虚血性心疾患、老人性心筋硬化症及び高血圧性心疾患において、ユビデカレノンの欠乏が証明されている(Yamagami T.et al.,Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q10, Elsevier/North-Holland and Biomedical Press Vol.3,79,1981;Kishi T.et al.,ibidem Vol.3,67)。そのような病理学的所見において、外部からのユビデカレノンの供給は、めざましい改良と重要な治療上の結果を包含している(Yamasawa G., Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q10, Elsevier/North-Holland Biomedical Press Vol. 2, 333, 1980)。

【0004】ユビデカレノンは、親脂性の、溶解度の低い固体であって、水には殆ど溶解しない。このような特徴により、ユビデカレノンを固体の形態で含有する従来の製剤(錠剤、カプセル、用時調製懸濁液)で投与した場合には、胃腸液中において溶解する能力が制限される。

【0005】イタリア国特許出願第001919/A/91号は、経口的使用に適した非イオン性界面活性剤である水素添加したポリエトキシ化40ヒマシ油に溶解したユビデカレノンを含有する、経口使用のための水性溶液の形態の製剤を開示している。この、ユビデカレノンの溶解物によって、従来の用時調製懸濁液の形態の製剤によって得られる血中活性成分濃度を、より高く、かつ持続させることを可能にした。

【0006】日本国特許第55081813号は、中性油と界面活性剤との混合物中に溶解したユビデカレノンを含有するソフトカプセル製剤を開示している。中性油としては、大豆油、落花生油、綿実油、タラ肝油、脂肪酸トリグリセリドが記載されており、いくつかの異なる界面活性剤、特に水素添加ポリエトキシ化ヒマシ油が記載されている。

【0007】しかしながら、前記の天然油のひとつ(落花生油)及び界面活性剤としての水素添加ポリエトキシ化ヒマシ油を用いて製造されたゼラチンカプセル中の配合物は、日本国特許第55081813号に記載されている範囲の重量比においては、水に対する溶解性試験を行なった場合、極く少量のユビデカレノンが溶解した形態で放出されるのみである。

【0008】ユビデカレノンと、単に中性油又は界面活性剤のいずれかのみを含有する製剤も、同様の溶解行動を示した。

【0009】

【課題を解決するための手段】驚くべきことに、ミリスチン酸イソプロピル又はバルミチン酸イソプロピル、及びポリエトキシ化ヒマシ油との混合物中に分散した形態のユビデカレノンを含有する固形の経口配合物が水性媒体と接触した場合に、該活性成分を溶解した形態で放出

できることが判明し、これが本発明の目的である。そのために、そのような配合物は、従来の経口の固体の形態と比較して、より高い生物学的利用可能性を得ることが可能になる。

【0010】本発明は、経口の用途のためのカプセル形態の製薬学的配合物であって、活性成分としてミリスチン酸イソプロピル又はバルミチン酸イソプロピル、及び水素添加又は水素非添加のポリエトキシ化ヒマシ油の混合物中に分散したユビデカレノンを含む配合物に関する。

【0011】油性の担体、好ましくはミリスチン酸イソプロピルは、ユビデカレノンの可溶化剤としての役割を有しており、この活性成分の1～5倍重量の範囲、好ましくは2倍重量で存在する。

【0012】本発明の水素添加又は水素非添加のポリエトキシ化ヒマシ油は、界面活性剤の群に属し、水中での油性相（ユビデカレノン+油性担体）の可溶化剤として作用し、好ましくは、水素添加ポリエトキシ化40ヒマシ油である。この界面活性剤は、活性成分の1～5倍重量の範囲、好ましくは3倍重量で存在する。

*20

ユビデカレノン	50mg
水素添加ポリエトキシ化40ヒマシ油	150mg
ミリスチン酸イソプロピル	100mg

【0017】水素添加ポリエトキシ化40ヒマシ油150mgとミリスチン酸イソプロピル100mgとの混合物を連続して攪拌しながら50℃に加熱して、透明な液体を得た。ユビデカレノン50mgを加えて、この活性成分が完全に溶解するまで攪拌した。引き続き攪拌しながら室

ユビデカレノン	50mg
水素添加ポリエトキシ化40ヒマシ油	50mg
ミリスチン酸イソプロピル	50mg

製造は、実施例1に記載した方法にしたが行なった。

【0019】実施例3. ユビデカレノン50mgを含む★

ユビデカレノン	50mg
水素添加ポリエトキシ化40ヒマシ油	250mg
ミリスチン酸イソプロピル	50mg

製造は、実施例1に記載した方法にしたが行なった。

【0020】実施例4. ユビデカレノン50mgを含む☆40

ユビデカレノン	50mg
水素添加ポリエトキシ化35ヒマシ油	150mg
ミリスチン酸イソプロピル	100mg

製造は、実施例1に記載した方法にしたが行なった。

【0021】比較例1. ユビデカレノン50mgを含む◆

ユビデカレノン	50mg
水素添加ポリエトキシ化40ヒマシ油	150mg
落花生油	100mg

製造は、実施例1に記載した方法にしたが行なった。

*【0013】本発明の主な目的は、油性の相（ユビデカレノン+油性担体）：界面活性剤の比が、1：0.3～1：2.5の範囲でなければならず、好ましくは1：1であることである。

【0014】この配合物は、ユビデカレノンを好ましくは50℃で油/界面活性剤混合物中に溶解して調製される。室温に冷却した後、この配合物をゼラチンカプセルに充填する。

【0015】本発明のさらなる主な目的は、開示された配合物が、室温では半固体の懸濁液であるのにもかかわらず、体温においては流動性の油性の溶液であって、水に対する溶解性を試験した場合には、溶解した形態のユビデカレノンを放出することである。

【0016】以下に示す実施例は、本発明を詳細に説明するものである。

【実施例】

実施例1. ユビデカレノン50mgを含むゼラチンカプセル

1個のカプセル中に、下記のものを含有する。

ユビデカレノン	50mg
水素添加ポリエトキシ化40ヒマシ油	150mg
ミリスチン酸イソプロピル	100mg

※温まで冷却した後、配合物を、300mg/カプセルの用量でカプセルに充填した。

【0018】実施例2. ユビデカレノン50mgを含むゼラチンカプセル

1個のカプセル中に、下記のものを含有する。

ユビデカレノン	50mg
水素添加ポリエトキシ化40ヒマシ油	50mg
ミリスチン酸イソプロピル	50mg

★ゼラチンカプセル

1個のカプセル中に、下記のものを含有する。

ユビデカレノン	50mg
水素添加ポリエトキシ化40ヒマシ油	250mg
ミリスチン酸イソプロピル	50mg

☆ゼラチンカプセル

1個のカプセル中に、下記のものを含有する。

ユビデカレノン	50mg
水素添加ポリエトキシ化35ヒマシ油	150mg
ミリスチン酸イソプロピル	100mg

◆ゼラチンカプセル

1個のカプセル中に、下記のものを含有する。

ユビデカレノン	50mg
水素添加ポリエトキシ化40ヒマシ油	150mg
落花生油	100mg

5

6

【0022】比較例2. ユビデカレノン50mgを含有するゼラチンカプセル

(重量比において日本国特許第55081813号に記載の配合*

ユビデカレノン	50mg
水素添加ポリエトキシ化40ヒマシ油	150mg
落花生油	500mg

製造は、実施例1に記載した方法にしたが行なった。

*物に対応する) 1個のカプセル中に、下記のものを含有する。

※るゼラチンカプセル

1個のカプセル中に、下記のものを含有する。

【0023】比較例3. ユビデカレノン50mgを含有す※

ユビデカレノン	50mg
水素添加ポリエトキシ化40ヒマシ油	150mg

製造は、実施例1に記載した方法にしたが行なった。

★市販の配合物(錠剤)に対応する)

1個の錠剤中に、下記のものを含有する。

【0024】比較例4. (ユビデカレノン50mg含有の★

ユビデカレノン	50mg
トウモロコシ澱粉	60mg
乳糖	15mg
メチルセルロース	2mg
微細粒セルロース	77mg
沈降シリカ	13mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	15mg
タルク	10mg

【0025】比較例5. (ユビデカレノン50mg含有の市販の配合物(カプセル)に対応する)

☆ 1個のカプセル中に、下記のものを含有する。

ユビデカレノン	50mg
乳糖	130mg
沈降シリカ	10mg
ラウリル硫酸ナトリウム	5mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg

【0026】実施例1~4及び比較例1~5に記載した配合物の放出特性を、75回転/分のパドル攪拌機を具備したPh. Eur. 2' に記載の器具を用いた溶解試験によって評価した。溶解媒体としては、浄化水を用いた。

【0027】各カプセル中の標記の含量と比較した溶解ユビデカレノンの率(%)として第1表に示した溶解試験結果から、下記のこと明らかになった。

【0028】-カプセル中の本発明の配合物は、水性の媒体中において、市販の経口固体配合物に反してユビデカレノンの溶解を示した(実施例1~4対比較例4及び

5) ;

【0029】-ユビデカレノンは、界面活性剤(水素添加又は水素非添加のポリエトキシ化ヒマシ油)の他に、ミリスチン酸イソプロピル又はパルミチン酸イソプロピルも存在する配合の場合に、水性媒体中で溶解することができる(実施例1~4対比較例3)。このような目的物は、他の油性担体、例えば落花生油や大豆油によっては得られない(実施例1~4対比較例1及び2)。

【0030】

【表1】

第1表 溶解したユビデカレノン (%)

時 間 (分)	実 施 例				比 較 例				
	1	2	3	4	1	2	3	4	5
15	29	9	12	30	-	-	-	-	-
30	86	41	35	80	5	3	4	1	2
45	100	54	47	90	-	-	-	-	-
60	101	82	65	94	15	7	10	3	3

【0031】実施例1～4に記載の配合物の溶解試験の結果は、本発明を限定しようとする意図するものではなく、ユビデカレノンの経口固体配合物が得られること、それが水性媒体中に活性成分を溶解した形で放出することが出来ることを確認するものである。

【0032】本発明の配合物は、硬ゼラチンカプセル及び軟ゼラチンカプセルの両方を構成し、5mgから100mgの、好ましくは20mgから60mgの範囲の量のユビデ*

* カレノンを含む。

【0033】

【発明の効果】本発明の組成物によって得られる製剤は、室温において半固体の懸濁液であるにもかかわらず、体温においては流動性のある油性溶液となり、ユビデカレノンが水性媒体中で溶解することを可能にし、それゆえに生物学的利用可能性を高めている。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/14		B		
47/44		B		
		E		
//(A 6 1 K 47/14				
47:44)				
(72)発明者	ジュセッペ・フリオリ			
	イタリア国、ミラノ、ヴィア・リバモンテ			
	イ、99			